

HLAVNÍ BODY PRESKRIPČNÍ INFORMACE

Tyto hlavní body neobsahují všechny informace potřebné k bezpečnému a účinnému používání přípravku RAPIVAB. Viz úplné informace o přípravku RAPIVAB.

RAPIVAB® (peramivir) injekce, pro intravenózní podání
První schválení v USA: 2014

INDIKACE A POUŽITÍ

RAPIVAB je inhibitor neuraminidázy chřipkového viru indikovaný k léčbě akutní chřipky bez závažného průběhu u pacientů od 6 měsíců věku, u nichž příznaky trvají nejvýše dva dny. (1)

Omezení použití:

- Účinnost na základě klinických studií, v nichž převažoval typ chřipkového viru typu A. Do studií byl zařazen omezený počet subjektů infikovaných virem chřipky typu B. (1)
- Při rozhodování o použití zvažte dostupné informace o vzorcích citlivosti na léky proti chřipce a účincích léčby. (1)
- U pacientů s chřipkou se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci nebylo možné stanovit účinnost. (1)

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

- RAPIVAB podávejte v jedné dávce do 2 dnů od začátku příznaků chřipky (2.1).
- RAPIVAB podávejte intravenózní infuzí po dobu nejméně 15 minut (2.1).

Doporučené dávkování	Jednorázová dávka
Dospělí a dospívající (od 13 let)	600 mg
Děti (6 měsíců až 12 let)	12 mg/kg (až 600 mg)

Doporučené úpravy dávkování u pacientů se změněnou hladinou kreatininu Clearance	Clearance kreatininu (ml/min)		
	≥50	30-49	10-29
Dospělí a dospívající (od 13 let)	600 mg	200 mg	100 mg
Dětsí pacienti ^a (od 2 do 12 let)	12 mg/kg	4 mg/kg	2 mg/kg

^a Do maximální dávky 600 mg.

U dětských pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 2 let s clearance kreatininu nižším než 50 ml/min (2.2) nelze doporučit žádnou úpravu dávkování.

- Hemodialýza: Podávání po dialýze (2.2)
- RAPIVAB musí být před podáním zředěn (2.3)
- Informace o kompatibilitě s jinými léčivými přípravky viz Úplná preskripční informace (2.4).

LÉKOVÁ FORMA A SÍLA

Injekce: 200 mg ve 20 ml (10 mg/ml) v jednorázové lahvičce (3)

KONTRAINDIKACE

Pacienti, kteří trpí závažnou přecitlivělostí nebo anafylaxi na peramivir nebo jakoukoli složku přípravku RAPIVAB (4).

UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- U přípravku RAPIVAB se vyskytly případy anafylaxe a závažných kožních reakcí z přecitlivělosti, jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom a multiformní erytém. Pokud dojde k anafylaxi nebo závažné kožní reakci nebo je na ni podezření, přerušete podávání přípravku RAPIVAB a zahajte odpovídající léčbu. (5.1)
- Neuropsychiatrické příhody: U pacientů s chřipkou může být na počátku onemocnění zvýšené riziko halucinací, deliria a abnormálního chování. Sledujte známky abnormálního chování. (5.2)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejčastějším nežádoucím účinkem (výskyt > 2 %) je průjem. (6)

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

LÉKOVÉ INTERAKCE

Vakcína obsahující živé oslabené viry proti chřipce (LAIV), intranazální: Vyhněte se užívání LAIV během 2 týdnů před nebo 48 hodin po podání RAPIVAB, pokud není indikováno lékařem jinak (7.1).

Informace o poradenství pro pacienty naleznete v části 17.

Revize: 06/2024.

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE: OBSAH*

1 INDIKACE A POUŽITÍ

2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

- 2.1 Dávkování u akutní chřipky bez komplikací
- 2.2 Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin
- 2.3 Příprava přípravku RAPIVAB pro intravenózní infuzi
- 2.4 Kompatibilita s jinými léky

3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLA

4 KONTRAINDIKACE

5 UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- 5.1 Závažné kožní reakce / reakce z přecitlivělosti
- 5.2 Neuropsychiatrické příhody
- 5.3 Riziko bakteriálních infekcí

6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- 6.1 Zkušenosti z klinických studií
- 6.2 Zkušenosti po uvedení na trh

7 LÉKOVÉ INTERAKCE

- 7.1 Vakcíny proti chřipce

8 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE

- 8.1 Těhotenství
- 8.2 Laktace
- 8.4 Použití u dětí

8.5 Použití u seniorů

8.6 Pacienti s poruchou funkce ledvin

8.7 Pacienti s chřipkou se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci

10 PŘEDÁVKOVÁNÍ

11 POPIS

12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

- 12.1 Mechanismus účinku
- 12.2 Srdeční elektrofyzilogie
- 12.3 Farmakokinetika
- 12.4 Mikrobiologie

13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

- 13.1 Karcinogeneze, mutogeneze, poškození plodnosti
- 13.2 Toxikologie a/nebo farmakologie zvířat

14 KLINICKÉ STUDIE

- 14.1 Akutní chřipka bez komplikací u dospělých
- 14.2 Akutní chřipka bez komplikací u dětí
- 14.3 Chřipka se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci

16 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ/UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

17 INFORMACE O PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

* Oddíly nebo pododdíly vynechané v úplné informaci o přípravku nejsou uvedeny.

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE

1 INDIKACE A POUŽITÍ

Přípravek RAPIVAB je indikován k léčbě akutní chřipky bez komplikací u pacientů od 6 měsíců věku, u nichž příznaky netrvají déle než 2 dny.

Omezení použití:

- Účinnost přípravku RAPIVAB je založena na klinických studiích přirozeně se vyskytující chřipky, v nichž převažovaly chřipkové infekce virem typu A. Do studie byl zařazen omezený počet subjektů infikovaných virem chřipky B.
- Chřipkové viry se v průběhu času mění. Vznik substitucí rezistence by mohl snížit účinnost léku. Klinický přínos antivirotik mohou snižovat i další faktory (například změny virulence viru). Lékaři, kteří předepisují přípravek RAPIVAB, by měli při rozhodování o použití tohoto přípravku zvážit dostupné informace o vzorcích citlivosti na léky proti chřipce a účincích léčby [viz *Mikrobiologie (12.4)*].
- Účinnost přípravku RAPIVAB nebylo možné hodnotit u pacientů s chřipkou se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci [viz *Klinické studie (14.3)*].

2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

2.1 Dávkování u akutní chřipky bez komplikací

Přípravek RAPIVAB podávejte do 2 dnů od nástupu příznaků chřipky.

Dospělí a dospívající (od 13 let)

Doporučené dávkování přípravku RAPIVAB u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 13 let a starších s akutní chřipkou bez komplikací je jednorázová dávka 600 mg podávaná intravenózní infuzí po dobu 15 až 30 minut.

Dětsí pacienti (od 6 měsíců do 12 let)

Doporučené dávkování přípravku RAPIVAB u dětských pacientů ve věku 6 měsíců až 12 let s akutní chřipkou bez komplikací je jednorázová dávka 12 mg/kg (až do maximální dávky 600 mg), podávaná intravenózní infuzí po dobu 15 až 30 minut.

2.2 Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

Při podávání přípravku RAPIVAB dospělým osobám s poruchou funkce ledvin byly pozorovány významně zvýšené koncentrace používaného léku [viz *klinická farmakologie (12.3)*]. U pacientů s výchozím clearance kreatininu nižší než 50 ml/min by proto mělo být dávkování přípravku RAPIVAB sníženo podle doporučení uvedených v tabulce 1 a tabulce 2. Při jednorázovém podání přípravku RAPIVAB u pacientů s clearance kreatininu 50 ml/min nebo vyšší není nutná žádná úprava dávkování [viz *Klinická farmakologie (12.3)*].

U pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin udržovaných na hemodialýze by měl být přípravek RAPIVAB podáván po dialýze v dávce upravené podle funkce ledvin (tabulka 1 a tabulka 2) [viz *klinická farmakologie (12.3)*].

Tabulka 1. Úprava dávkování u dospělých a dospívajících (od 13 let) se změněnou clearance kreatininu

	Clearance kreatininu ^a (ml/min)		
	≥50	30 až 49	10 až 29
Doporučená dávka (mg)	600 mg	200 mg	100 mg

^a Vypočítáno podle rovnice Cockcrofta a Gaulta.

Tabulka 2. Úprava dávkování u dětských pacientů (od 2 do 12 let) se změněnou clearance kreatininu

	Clearance kreatininu ^a (ml/min)		
	≥50	30 až 49	10 až 29
Doporučená dávka (mg/kg) ^b	12 mg/kg	4 mg/kg	2 mg/kg

^a Vypočítáno podle rovnice Cockcrofta a Gaulta.

^b Až do maximální dávky 600 mg.

Nejsou k dispozici žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné doporučit úpravu dávkování přípravku RAPIVAB u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 2 let s clearance kreatininu nižším než 50 ml/min [viz bod Použití u specifických skupin populace (8.4, 8.6), Klinická farmakologie (12.3)].

2.3 Příprava přípravku RAPIVAB pro intravenózní infuzi

Při přípravě přípravku RAPIVAB používejte aseptickou techniku, abyste zabránili neúmyslné mikrobiální kontaminaci. V roztoku není přítomna žádná konzervační ani bakteriostatická látka.

Při přípravě zředěného roztoku přípravku RAPIVAB postupujte podle níže uvedených pokynů:

- Nepoužívejte přípravek, pokud je těsnění nad otvorem lahvičky porušené nebo chybí.
- Před podáním přípravku RAPIVAB vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy.
- Zředte příslušnou dávku roztoku přípravku RAPIVAB 10 mg/ml [viz Dávkování a způsob podávání (2.1, 2.2)] v 0,9% nebo 0,45% chloridu sodném, 5% glukóze nebo v Ringerově roztoku. Maximální objem infuze je uveden v tabulce 3. Konečná koncentrace naředěného přípravku RAPIVAB pro podání by se měla pohybovat mezi 1 mg/ml a 6 mg/ml.

Tabulka 3. Maximální objem infuze podle věku a hmotnosti

Věk	Hmotnost (kg)	Maximální objem infuze ^a (ml)
Kojenci ve věku od 6 měsíců do 1 roku	Jakákoli	25 ml
Dospělí a dětské pacienti od 1 roku věku	5 kg až méně než 10 kg	25 ml
	10 kg až méně než 15 kg	50 ml
	15 kg až méně než 20 kg	75 ml
	Nad 20 kg	100 ml

^a Objem infuze je celkový objem roztoku RAPIVAB 10 mg/ml a ředícího roztoku. Konečná koncentrace naředěného přípravku RAPIVAB pro podání by se měla pohybovat mezi 1 mg/ml a 6 mg/ml.

(d) Zředěný roztok podávejte intravenózní infuzí po dobu 15 až 30 minut.

(e) Nepoužitý naředěný roztok přípravku RAPIVAB po 24 hodinách zlikvidujte.

Po přípravě naředěného roztoku přípravku RAPIVAB jej podávejte okamžitě nebo jej uchovávejte v chladu (2° až 8 °C nebo 36° až 46 °F) po dobu až 24 hodin. Pokud je přípravek RAPIVAB uchováván v chladničce, nechte naředěný roztok přípravku RAPIVAB dosáhnout pokojové teploty a poté jej ihned podávejte.

2.4 Kompatibilita s jinými léky

Injekce RAPIVAB je kompatibilní s 0,9% nebo 0,45% chloridem sodným, 5% glukózou nebo Ringerovým roztokem. Nemíchejte ani nepodávejte přípravek RAPIVAB společně s jinými intravenózními léčivými přípravky.

Injekce RAPIVAB je kompatibilní s materiály běžně používanými k podávání, jako jsou polyvinylchloridové (PVC) vaky a vaky bez PVC, polypropylenové stříkačky a polyethylenové hadičky.

3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLA

Každá injekční lahvička přípravku RAPIVAB obsahuje 200 mg na 20 ml (10 mg na ml) jako čirý, bezbarvý roztok [viz bod *Jak se přípravek dodává/Údržování a zacházení s ním (16)*].

4 KONTRAINDIKACE

RAPIVAB je kontraindikován u pacientů, kteří trpí závažnou přecitlivělostí nebo anafylaxi na peramivir nebo jakoukoli složku přípravku. Závažné alergické reakce zahrnovaly anafylaxi, multifonní erytém a Stevens-Johnsonův syndrom [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

5 UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

5.1 Závažné kožní reakce / reakce z přecitlivělosti

V klinických studiích a v rámci zkušeností po uvedení přípravku RAPIVAB na trh byly hlášeny vzácné případy závažných kožních reakcí, včetně erythema multiforme. V rámci zkušeností po uvedení přípravku na RAPIVAB na trh byly hlášeny případy anafylaxe a Stevens-Johnsonova syndromu. Pokud dojde k anafylaxi nebo závažné kožní reakci nebo je na ni podezření, přerušte podávání přípravku RAPIVAB a nasadte vhodnou léčbu. Použití přípravku RAPIVAB je kontraindikováno u pacientů, kteří trpí závažnou přecitlivělostí nebo anafylaxi na přípravek RAPIVAB [viz *Kontraindikace (4), Nežádoucí účinky (6.2)*].

5.2 Neuropsychiatrické příhody

Chřipka může být spojena s řadou neurologických a behaviorálních příznaků, které mohou zahrnovat například halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech s fatálními následky. Tyto příhody se mohou vyskytnout při encefalitidě nebo encefalopatii, ale mohou se vyskytnout i u chřipky bez komplikací.

Po uvedení na trh se u pacientů trpících chřipkou, kteří dostávali inhibitory neuraminidázy, včetně přípravku RAPIVAB, objevila hlášení o blouznění a abnormálním chování vedoucím k poranění. Vzhledem k tomu, že tyto příhody byly hlášeny dobrovolně během klinického používání, nelze odhadnout jejich četnost, ale zdá se, že nejsou časté. Tyto příhody byly hlášeny především u dětských pacientů a často měly náhlý začátek a rychlé odeznění. Podíl přípravku RAPIVAB na těchto událostech nebyl stanoven. Pacienti trpící chřipkou by měli být pečlivě sledováni kvůli příznakům abnormálního chování.

5.3 Riziko bakteriálních infekcí

Neexistují žádné důkazy o účinnosti přípravku RAPIVAB u jiných onemocnění způsobených jinými původci než chřipkovými viry. Závažné bakteriální infekce mohou začínat příznaky podobnými chřipce nebo se mohou vyskytovat současně s chřipkou či jako komplikace v jejím průběhu. Nebylo prokázáno, že by přípravek RAPIVAB těmto komplikacím předcházel.

Lékaři, kteří tento přípravek předepisují, by si měli dávat pozor na možnost sekundárních bakteriálních infekcí a podle potřeby je léčit antibiotiky.

6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Následující nežádoucí účinky jsou popsány v jiných částech Úplné preskripční informace:

- Závažné kožní reakce a reakce z přecitlivělosti [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].
- Neuropsychiatrické příhody [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)*].

6.1 Zkušenosti z klinických studií

Vzhledem k tomu, že klinické studie probíhají za velmi rozdílných podmínek, nelze výskyt nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích určitého léčiva přímo srovnávat s výskytem v klinických studiích jiného léčiva a nemusí odrážet výskyt pozorovaný v praxi.

Nežádoucí účinky u dospělých (od 18 let)

V 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených, kontrolovaných studiích dostalo 1 399 osob s akutní chřipkou bez komplikací jednorázovou dávku přípravku RAPIVAB podávanou intravenózně nebo intramuskulárně v dávkách až 600 mg. Mezi 664 osobami, které dostávaly přípravek RAPIVAB 600 mg (intravenózně nebo intramuskulárně), byl nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem průjem, který se vyskytoval v 8 % oproti 7 % u subjektů dostávajících placebo. U žádného pacienta, který dostal přípravek RAPIVAB 600 mg, se nevyskytla závažná nežádoucí příhoda a <1 % pacientů přerušilo studii z důvodu nežádoucí reakce.

Klinicky významné laboratorní abnormality (DAIDS stupně 2 až 4) uvedené v tabulce 4 se vyskytovaly častěji u osob léčených přípravkem RAPIVAB 600 mg (intravenózně nebo intramuskulárně) než u placebo. Zahrnuti jsou pouze příhody, které se vyskytly v míře ≥ 2 %.

Tabulka 4: Abnormality laboratorních parametrů vyskytující se u ≥ 2 % pacientů léčených přípravkem RAPIVAB 600 mg

Abnormality laboratorních parametrů ^a	RAPIVAB 600 mg	Placebo
Alaninaminotransferáza ($>2,5 \times \text{ULN}$)	(n = 654) 3 %	(n = 430) 2 %
Glukóza v séru ($>160 \text{ mg/dl}$)	(n = 660) 5 %	(n = 433) 3 %
Kreatinfosfokináza ($\geq 6,0 \times \text{ULN}$)	(n = 654) 4 %	(n = 431) 2 %
Neutrofily ($<1\,000 \times 10^9/\text{l}$)	(n = 654) 8 %	(n = 430) 6 %

^a Frekvence založené na abnormalitách laboratorních parametrů vyvolaných léčbou.

V podskupině subjektů s chřipkou se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci léčených přípravkem RAPIVAB 600 mg v monoterapii (n = 101) byly u přípravku RAPIVAB ve srovnání s placebem častěji hlášeny také následující nežádoucí účinky: zácpa (4 % proti 2 %), nespavost (3 % proti 0 %), zvýšení AST (3 % proti 2 %) a hypertenze (2 % proti 0 %).

Nežádoucí účinky u dospívajících a dětí (6 měsíců až 17 let)

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z randomizované aktivně kontrolované studie, ve které 130 dospívajících a dětí ve věku 6 měsíců až 17 let s akutní nekomplikovanou chřipkou dostalo nezaslepenou léčbu jednou dávkou přípravku RAPIVAB (n = 107) nebo 5 dní léčby oseltamivirem (n = 23) [viz *Použití u specifických skupin populace (8.4), Klinické studie (14.2)*].

Bezpečnostní profil přípravku RAPIVAB u osob ve věku 6 měsíců až 17 let byl obecně podobný profilu pozorovanému u dospělých. Jedinou nežádoucí reakcí hlášenou u dětí léčených přípravkem RAPIVAB (vyskytující se u ≥ 2 % subjektů), která nebyla hlášena u dospělých, bylo zvracení (3 % proti 9 % u oseltamiviru). Jedinou klinicky významnou laboratorní abnormalitou (DAIDS stupně 2), která se vyskytla u ≥ 2 % pediatrických subjektů léčených přípravkem RAPIVAB (a která nebyla dříve hlášena u dospělých), byla proteinurie při analýze pomocí testovacího proužku (3 % oproti 0 % u oseltamiviru).

6.2 Zkušenosti po uvedení na trh

Během používání přípravku RAPIVAB po jeho schválení byly zjištěny následující další nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že reakce po uvedení na trh jsou hlášeny dobrovolně z populace nejisté velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo stanovit příčinnou souvislost s expozicí léčivu.

Dermatologické: Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, vyrážka [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

Celkové poruchy a reakce v místě podání: Anafylaktické/anafylaktoidní reakce [viz *Upozornění a opatření (5.1)*].

Psychiatrické: Abnormální chování, halucinace [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)*].

7 LÉKOVÉ INTERAKCE

Tento oddíl popisuje klinicky významné lékové interakce s přípravkem RAPIVAB. Studie interakcí mezi léky jsou popsány na jiném místě v Úplné preskripční informaci [viz *Klinická farmakologie (12.3)*].

7.1 Vakcíny proti chřipce

Inaktivovanou vakcínu proti chřipce lze podat kdykoli v souvislosti s použitím přípravku RAPIVAB. U vakcíny obsahující živé oslabené viry proti chřipce (LAIV) mohou antivirotika inhibovat replikaci viru, a tím snižovat účinnost vakcíny. Současné použití přípravku RAPIVAB s intranazálním přípravkem LAIV nebylo hodnoceno.

Vzhledem k možnému vzájemnému ovlivňování těchto dvou přípravků se vyhněte použití LAIV v období 2 týdnů před nebo 48 hodin po podání přípravku RAPIVAB, pokud lékař nerozhodne jinak.

8 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE

8.1 Těhotenství

Shrnutí rizik

Omezené dostupné údaje o užívání přípravku RAPIVAB u těhotných žen nejsou dostatečné pro stanovení rizika nepříznivých vývojových výsledků spojených s užíváním přípravku. S chřipkou v těhotenství jsou spojena rizika pro matku a plod [viz *Klinická hlediska*]. V reprodukčních studiích na zvířatech nebyly u potkanů pozorovány žádné nežádoucí účinky na vývoj, pokud byl peramivir podáván intravenózní bolusovou injekcí během organogeneze v maximální možné dávce, což vedlo k systémové expozici léčivu (AUC) přibližně 8krát vyšší než u lidí při doporučené dávce. Při podávání peramiviru potkanům kontinuální intravenózní infuzí během stejného období březosti však byly pozorovány abnormality plodu v podobě zmenšené ledvinové papily a rozšířených močovodů. U

králíků vedlo podávání peramiviru během organogeneze při expozicích osminásobně vyšších než u lidí v doporučené dávce k vývojové toxicitě (potrat nebo předčasný porod) při dávce toxické pro matku [viz údaje].

Odhadované základní riziko závažných vrozených vad a potratů pro uvedenou populaci není známo. U všech těhotenství je v pozadí riziko vrozené vady, potratu nebo jiných nepříznivých výsledků. Odhadované riziko závažných vrozených vad a potratů v klinicky rozpoznávaných těhotenstvích v běžné populaci USA je 2 až 4 %, resp. 15 až 20 %.

Klinická hlediska

Riziko spojené s onemocněním matky a/nebo embrya/plodu

Těhotné ženy jsou vystaveny vyššímu riziku závažných komplikací způsobených chřipkou, které mohou vést k nepříznivým následkům těhotenství a/nebo plodu, včetně úmrtí matky, narození mrtvého dítěte, vrozených vad, předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti a malého gestačního věku.

Údaje

Údaje o zvířatech

Studie reprodukční toxicity byly provedeny na potkanech a králících. Potkanům byl peramivir podáván jednou denně intravenózní bolusovou injekcí v dávkách 200, 400 a 600 mg/kg/den v 6. až 17. gestačním dni. Při podávání peramiviru intravenózní bolusovou injekcí v maximální možné dávce 600 mg/kg, která při doporučeném dávkování představuje přibližně osminásobek expozice u lidí, nebyla pozorována žádná toxicita pro plod související s léčbou.

Peramivir byl rovněž podáván potkanům kontinuální intravenózní infuzí v denních dávkách 50, 400 a 1000 mg/kg/den v 6. až 17. gestačním dni. Při dávkách 400 a 1000 mg/kg/den bylo pozorováno zvýšení výskytu abnormalit plodu, tj. zmenšené ledvinové papily a dilatace močových, v závislosti na dávce. Systémová expozice léčivu u potkanů při dávce bez účinků na plod byla nižší než expozice u lidí při doporučené dávce.

Králíkům byl peramivir podáván jednou denně intravenózní bolusovou injekcí v dávkách 25, 50, 100 a 200 mg/kg/den v 7. až 19. gestačním dni. Vývojová toxicita (potrat nebo předčasný porod) byla pozorována při dávkách toxických pro matku (100 a 200 mg/kg/den), což vedlo k expozici přibližně osminásobně vyšší než u lidí při doporučené dávce. Expozice u králíků při dávkách bez vývojové toxicity byla nižší než expozice u lidí při doporučené dávce.

Studie pre/postnatální vývojové toxicity byla provedena na březích potkanů, kterým byl peramivir podáván jednou denně intravenózní infuzí v dávkách 50, 200, 400 a 600 mg/kg/den od 6. dne těhotenství do 20. dne laktace. U kojených mláďat nebyly pozorovány žádné významné účinky peramiviru na vývoj až do nejvyšší testované dávky.

8.2 Laktace

Shrnutí rizik

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti přípravku RAPIVAB v lidském mléce, o účincích na kojené dítě ani o účincích na tvorbu mléka. Peramivir je přítomen v mléce potkanů [viz údaje]. Omezené klinické údaje během kojení neumožňují jednoznačně určit riziko přípravku RAPIVAB pro kojence během kojení. Proto je třeba zvážit vývojové a zdravotní přínosy kojení spolu s klinickou potřebou matky dostat infuzi přípravku RAPIVAB a případnými nežádoucími účinky léku nebo základního onemocnění matky na kojené dítě.

Údaje

Farmakokinetická studie byla provedena u kojících samic potkanů, kterým byla podána jednorázová intravenózní dávka peramiviru (10 mg/kg) v 11. až 13. den laktace/po porodu. Maximální koncentrace peramiviru v mléce bylo dosaženo za 0,75 hodiny po podání dávky. Poměr AUC peramiviru v mléce a plazmě byl přibližně 0,5.

8.4 Použití v pediatrii

Bezpečnost a účinnost přípravku RAPIVAB při léčbě chřipky byla stanovena u dětských pacientů ve věku od 6 měsíců do 17 let. Použití přípravku RAPIVAB pro tuto indikaci je podpořeno důkazy z adekvátních a dobře kontrolovaných studií přípravku RAPIVAB u dospělých s dalšími údaji ze studie 305, randomizované, aktivně kontrolované studie 130 dospívajících a dětí s akutní chřipkou bez komplikací, kterým byla podána nezaslepená léčba jednou dávkou přípravku RAPIVAB nebo 5 dní léčby oseltamivirem podaným do 48 hodin od nástupu příznaků chřipky [viz *Dávkování a způsob podávání* (2. 1, 2.2, 2.3), *Nežádoucí účinky* (6.1), *Klinická farmakologie* (12.3), *Klinické studie* (14.2)]. Studie 305 zahrnovala osoby ve věku:

- 13 až 17 let: 21 subjektů léčených přípravkem RAPIVAB 600 mg
- 6 měsíců až 12 let: 86 subjektů léčených přípravkem RAPIVAB 12 mg/kg (až do maximální dávky 600 mg)

Bezpečnost a účinnost přípravku RAPIVAB u dětských pacientů mladších 6 měsíců nebyla stanovena. Pro použití přípravku RAPIVAB u dětských pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 2 let s clearance kreatininu <50 ml/min nejsou k dispozici žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné doporučit úpravu dávkování [viz *Dávkování a způsob podávání* (2.2), *Klinická farmakologie* (12.3)].

8.5 Použití u seniorů

Klinické studie přípravku RAPIVAB nezahrnovaly dostatečný počet subjektů ve věku 65 let a více, aby bylo možné určit, zda reagují jinak než mladší subjekty. Jiné hlášené klinické zkušenosti nezjistily rozdíly v expozici mezi staršími a mladšími osobami [viz *Klinická farmakologie* (12.3)].

8.6 Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů ve věku 2 let a starších s clearance kreatininu <50 ml/min se doporučuje snížená dávka přípravku RAPIVAB. [viz *Dávkování a způsob podávání* (2.2), *Klinická farmakologie* (12.3)]. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min není nutná úprava dávky při jednorázovém podání přípravku RAPIVAB [viz *Dávkování a způsob podávání* (2.2), *Klinická farmakologie* (12.3)].

U pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin léčených pomocí hemodialýzy by měl být přípravek RAPIVAB podáván po dialýze v dávce upravené podle funkce ledvin [viz *Dávkování a způsob podávání* (2.2), *Klinická farmakologie* (12.3)].

Pro použití přípravku RAPIVAB u dětských pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 2 let s clearance kreatininu <50 ml/min nejsou k dispozici žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné doporučit úpravu dávkování [viz *Dávkování a způsob podávání* (2.2), *Klinická farmakologie* (12.3)].

8.7 Pacienti s chřipkou se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci

Nebylo prokázáno, že by použití přípravku RAPIVAB bylo přínosné u pacientů s chřipkou se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci [viz *Indikace a použití* (1), *Klinické studie* (14.2)].

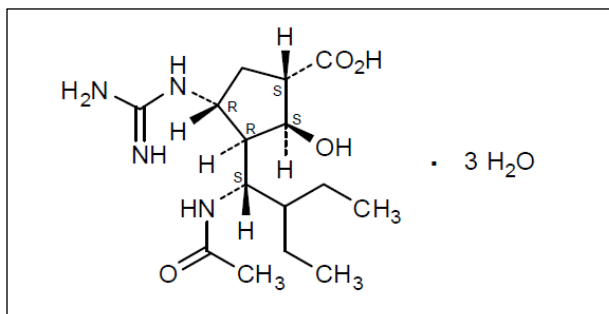
10 PŘEDÁVKOVÁNÍ

S akutním předávkováním přípravkem RAPIVAB nejsou u lidí žádné zkušenosti. Léčba předávkování přípravkem RAPIVAB by měla spočívat v obecných podpurných opatřeních včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Pro předávkování přípravkem RAPIVAB neexistuje žádné specifické antidotum.

Přípravek RAPIVAB se vylučuje ledvinami a může být odstraněn pomocí hemodialýzy.

11 POPIS

Přípravek RAPIVAB (peramivir) je inhibitor neuraminidázy chřipkového viru. Chemický název je trihydrát (1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-(karbamimidoylamino)-2-hydroxycyklopentankarboxylové kyseliny. Chemický vzorec je $C_{15}H_{28}N_4O_4 \cdot 3H_2O$, s molekulovou hmotností 382,45. Molekulární struktura je následující:



Přípravek RAPIVAB v injekci je čirý, bezbarvý, sterilní, izotonický roztok (200 mg na 20 ml) ve skleněných lahvičkách opatřených pryžovými zátkami a výrazně modrými uzávěry s odnímatelnou plombou. Každý ml obsahuje 10 mg peramiviru (bezvodý základ) v 0,9% roztoku chloridu sodného. pH může být upraveno hydroxidem sodným, USP a/nebo kyselinou chlorovodíkovou, USP. Hodnota pH je 5,5 až 8,5.

12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

12.1 Mechanismus účinku

Peramivir je antivirotikum s účinkem proti viru chřipky [viz Mikrobiologie (12.4)].

12.2 Srdeční elektrofyzilogie

Při dvojnásobku maximální doporučené dávky RAPIVAB neprodlužoval QTc interval v klinicky relevantním rozsahu.

12.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika přípravku RAPIVAB byla hodnocena ve studiích fáze 1 u dospělých. Farmakokinetické parametry po intravenózním podání přípravku RAPIVAB (0,17 až 2násobek doporučené dávky) vykazovaly lineární vztah mezi dávkou a expozičními parametry (C_{max} a AUC).

Po intravenózním podání jedné dávky přípravku RAPIVAB 600 mg během 30 minut bylo na konci infuze dosaženo maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) 46 800 ng/ml (46,8 μ g/ml). Hodnoty $AUC_{0-\infty}$ byly 102 700 ng•hod/ml.

Distribuce

In vitro je vazba peramiviru na lidské plazmatické bílkoviny <30 %.

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl centrální distribuční objem 12,56 l.

Metabolismus a vylučování

Peramivir není metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP), neovlivňuje glukuronidaci a není substrátem ani inhibitorem transportu zprostředkovaného P-glykoproteinem.

Peramivir není u člověka významně metabolizován.

Eliminační poločas přípravku RAPIVAB po intravenózním podání 600 mg v jedné dávce u zdravých osob je přibližně 20 hodin. Hlavní cestou vylučování přípravku RAPIVAB jsou ledviny. Renální clearance nezměněného peramiviru představuje přibližně 90 % celkové clearance. Po podání více dávek jednou nebo dvakrát denně po dobu až 10 dnů byla pozorována zanedbatelná akumulace.

Specifické skupiny populace

Rasa: Farmakokinetika peramiviru byla hodnocena především u bělošské a asijské populace. Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující rasu jako kovariát byl distribuční objem závislý na hmotnosti a asijské rase. Na základě hmotnosti nebo asijské rasy není nutná žádná úprava dávky.

Pohlaví: Farmakokinetika peramiviru byla u mužů a žen podobná.

Dětsí pacienti: Farmakokinetika peramiviru byla hodnocena ve studii u dětí ve věku 6 měsíců až 17 let s akutní nekomplikovanou chřipkou. Odběr farmakokinetických vzorků v této studii byl omezen na přibližně 3 hodiny po podání peramiviru. Geometrický průměr (GM) parametrů je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5. Geometrický průměr (%CV) C_{\max} a AUC_{0-3} podle věkové skupiny ve srovnání s dospělými

Věková skupina	GM C_{\max} (ng/ml) (%CV)	GM AUC_{0-3} (ng.h/ml) (%CV)
6 měsíců až < 2 roky	38,000 (73,7)	46,200 (35,8)
2 až < 7 let	47,400 (48,4)	62,700 (39,7)
7 až < 13 let	61,200 (53)	76,300 (43,1)
13 až < 18 let	51,500 (33)	65,500 (28,1)
Zdraví dospělí (studie 113)	45,700 (21,5)	68,500 (19,1)

Farmakokinetika peramiviru u osob ve věku 2 až 17 let byla podobná jako u dospělých. U pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 2 let byly hodnoty GM AUC_{0-3} a C_{\max} nižší než u zdravých dospělých subjektů, s poměrem GM (90% CI) 0,68 (0,52 až 0,88), resp. 0,83 (0,59 až 1,18). Rozdíl v expozici není považován za klinicky významný.

Senioři: Farmakokinetika peramiviru u starších osob byla podobná jako u osob mladších věkových skupin. Vrcholové koncentrace peramiviru po jednorázové intravenózní dávce 4 mg/kg byly u starších osob přibližně o 10 % vyšší než u mladých dospělých (22 647 vs. 20 490 ng/ml). Expozice (AUC_{0-12}) peramiviru v ustáleném stavu byla zhruba o 34 % vyšší u starších osob ve srovnání s mladými dospělými (61 572 vs. 46 000 ng•hod/ml). U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Byla provedena studie u dospělých osob s různým stupněm poškození ledvin. Při srovnání se souběžnou kohortou s normální funkcí ledvin nebyla pozorována žádná změna průměrné C_{\max} (6 subjektů v kohortě). Průměrná hodnota $AUC_{0-\infty}$ po jednorázové intravenózní dávce 2 mg/kg se však zvýšila o 28 %, o 302 % a o 412 % u subjektů s clearance kreatininu 50 až 79, 30 až 49, resp. 10 až 29 ml/min.

Hemodialýza byla účinná při snižování systémové expozice peramiviru o 73 % až 81 %.

U dospělých a dospívajících pacientů ve věku 13 let a starších s clearance kreatininu <50 ml/min se doporučuje snížená dávka přípravku RAPIVAB [viz *Dávkování a způsob podávání* (2.2)].

Farmakokinetika peramiviru nebyla u dětí s poruchou funkce ledvin studována. Vzhledem k tomu, že farmakokinetika u dětských subjektů s normální funkcí ledvin je srovnatelná s farmakokinetikou pozorovanou u dospělých, doporučuje se u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin ve věku > 2 roky stejné poměrné snížení dávky [viz *Dávkování a způsob podávání (2.2)*].

U dětských pacientů s poruchou funkce ledvin mladších 2 let nelze vzhledem k vývojové nezralosti funkce ledvin v této věkové skupině doporučit snížení dávky [viz *Dávkování a způsob podávání (2.2)*].

Pacienti s poruchou funkce jater: Farmakokinetika peramiviru u osob s poruchou funkce jater nebyla studována. U pacientů s poruchou funkce jater se na základě způsobu eliminace peramiviru neočekávají žádné klinicky relevantní změny farmakokinetiky peramiviru.

Hodnocení lékových interakcí

Potenciál interakcí zprostředkovaných CYP zahrnující přípravek RAPIVAB s jinými léčivy je nízký na základě známé eliminační cesty přípravku RAPIVAB a údajů ze studií in vitro, které naznačují, že RAPIVAB neindukuje ani neinhibuje CYP P450.

Při podávání přípravku RAPIVAB s perorálním rimantadinem, oseltamivirem nebo perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel nebo při intramuskulárním podávání peramiviru s perorálním probenecidem nebyly prokázány žádné lékové interakce.

Přípravek RAPIVAB se primárně vylučuje močí glomerulární filtrací.

12.4 Mikrobiologie

Mechanismus účinku

Peramivir je inhibitor neuraminidázy chřipkového viru, enzymu, který uvolňuje virové částice z plazmatické membrány infikovaných buněk. Medián inhibičních aktivit neuraminidázy (hodnoty IC₅₀) peramiviru v biochemických testech proti klinickým izolátům viru chřipky A/H1N1, viru chřipky A/H3N2 a viru chřipky B byl 0,16 nM (n = 44; rozmezí: 0,01 až 1,77 nM), 0,13 nM (n = 32; rozmezí: 0,05 až 11 nM) a 0,99 nM (n = 39; rozmezí: 0,04 až 54,2 nM) v tomto pořadí v neuraminidázovém testu s fluorescenčně značeným substrátem MUNANA.

Antivirová aktivita

Antivirová aktivita peramiviru proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům chřipkového viru byla hodnocena v buněčné kultuře. Koncentrace peramiviru potřebné pro inhibici viru chřipky v buněčné kultuře se lišily v závislosti na použité metodě testu a testovaném viru. Medián 50% účinných koncentrací (hodnoty EC₅₀) peramiviru v testech na buněčných kulturách byl 2,6 nM (n = 13; rozmezí: 0,09 až 21 nM), 0,08 nM (n = 17; rozmezí: 0,01 až 1,9 nM) a 4,8 nM (n = 11; rozmezí: 0,06 až 120 nM) pro kmeny viru chřipky A/H1N1, A/H3N2 a B.

Vztah mezi antivirovou aktivitou v buněčných kulturách, inhibiční aktivitou v testu na neuraminidázu a inhibicí replikace viru chřipky u lidí nebyl stanoven.

Rezistence

Buněčná kultura: Izoláty viru chřipky A B se sníženou citlivostí k peramiviru byly získány sériovou pasáží viru v buněčné kultuře v přítomnosti zvyšujících se koncentrací peramiviru.

Snížená citlivost viru chřipky k inhibici peramivirem může být dána substitucemi aminokyselin v proteinech virové neuraminidázy nebo hemaglutininu (tabulka 6).

Tabulka 6: Substituce aminokyselin vybraných peramivirem ve studiích buněčných kultur

Protein	Typ/podtyp viru chřipky		
	A/H1N1 ^a	A/H3N2 ^b	B ^c
HA ^d	D125S, R208K	N63K, G78D, N145D, K189E	T139N, G141E, R162M, D195N, T198N, Y319H
NA	N58D, I211T, H275Y	-	H273Y

^a Číslování podle A/California/04/2009.

^b Číslování podle A/Texas/50/2012.

^c Číslování podle B/Massachusetts/02/2012.

^d Číslování začíná za předpokládaným signálním peptidem.

In vivo: U klinických izolátů viru chřipky A a B, které byly odebrány během klinických studií s peramivirem, byly pozorovány aminokyselinové záměny spojené se sníženou citlivostí k peramiviru (tabulka 7). U virových izolátů odebraných během studií o sledování komunity byly rovněž pozorovány záměny aminokyselin, které mohou souviset se sníženou citlivostí k peramiviru (tabulka 7). Klinický dopad této snížené citlivosti není znám a může být závislý na kmeni.

Tabulka 7: Záměny aminokyselin neuraminidázy a hemagglutininu spojené se sníženou citlivostí na peramivir u klinických virových izolátů

Protein		Typ / podtyp viru chřipky		
		A/H1N1 ^a	A/H3N2 ^b	B ^c
NA	Klinická studie	R152K, H275Y	R292K, N294S	-
	Studie o sledování komunity	G147R, I223R/V, S247N/R, H275Y, N295S, I427T	E119V, Q136K, V143M+S315R, D151A/E/G/N/V ^d , V313A, Q391K	G104E, E105K, I115T, H134N/Y, P139S, G145E/R, D197E/N/Y, A200T, I221T/V, G243S, A245T, G247D+I361V, H273Y, N294S, K360E, R374K, A395E, D432G/N
HA	Klinická studie	V479F	-	-

^a Číslování podle A/California/04/2009.

^b Číslování podle A/Texas/50/2012.

^c Číslování podle B/Massachusetts/02/2012.

^d Záměny v tomto místě mohou být potenciálními artefakty buněčné kultury.

U osob, které nedostaly přípravek RAPIVAB, byly pozorovány cirkulující kmeny sezónní chřipky exprimující substituce spojené s rezistencí k neuraminidáze. Lékaři, kteří předepisují přípravek RAPIVAB, by měli při rozhodování o použití tohoto přípravku zvážit dostupné informace od CDC o vzorcích citlivosti na léky proti viru chřipky a účincích léčby.

Zoonotické viry: U klinických virových izolátů H5N1 a H7N9 byly pozorovány záměny aminokyselin, které v biochemických testech neuraminidázy způsobily sníženou citlivost na peramivir (tabulka 8). Klinický dopad snížené citlivosti těchto virů není znám a účinky specifických substitucí na citlivost viru k peramiviru mohou být závislé na kmeni.

Tabulka 8. Záměna aminokyselin pozorované u virů ptačí chřipky se zoonotickým potenciálem a spojené se sníženou citlivostí na peramivir

Protein	Typ/podtyp viru chřipky	
	A/H5N1 ^a	A/H7N9 ^b
NA	H275Y	R292K

^a Číslování podle A/California/04/2009.

^b Číslování podle A/Texas/50/2012.

Křížová rezistence

V biochemických testech na neuraminidázu a v testech na buněčných kulturách byla pozorována křížová rezistence mezi peramivirem, oseltamivirem a zanamivirem. Záměny aminokyselin, které vedly ke snížené citlivosti na peramivir a oseltamivir nebo zanamivir, jsou shrnuty v tabulce 9. Klinický dopad této snížené citlivosti není znám a může být závislý na kmeni.

Tabulka 9: Souhrn záměny aminokyselin s křížovou rezistencí mezi peramivirem a oseltamivirem nebo zanamivirem v testech citlivosti

	Protein	Typ/podtyp viru chřipky		
		A/H1N1 ^a	A/H3N2 ^b	B ^c
Oseltamivir	HA ^d	-	N63K, N145D	-
	NA	E119D/V, D151G/N, R152K, Y155H, D199G, I223R/T/V, S247N, G249R+I267V, H275Y, N295S, Q313R, R368K, I427T	E119I/V, I222V, S247P, R292K, N294S, V313A	G104E, E105K, G108E, P139S, G140R, G145R, D197E/N/Y, A200T, I221T/V/L, G243S, A245T, H273Y, N294S, R374K, A395E, G407S
Zanamivir	HA ^d	-	N63K, N145D	-
	NA	E119D/G, Q136K ^e , R152K, Y155H, D199G, I223T, I223R+H275Y, S247N, G249R+I267V, N295S, Q313R, R368K, I427T	E119G/V, T148I, D151A/G/N/V, I222V, S247P, R292K, N294S	G104E, E105K, G108E, E117A/D/G, H134N, P139S, G145R, R150K, D197E/N/Y, A200T, I221T/L, G243S, A245T, G247D+I361V, R292K, R374K, G407S

^a Číslování podle A/California/04/2009.

^b Číslování podle A/Texas/50/2012.

^c Číslování podle B/Massachusetts/02/2012.

^d Číslování začíná za předpokládaným signálním peptidem.

^e Záměny v tomto místě mohou být potenciálními artefakty buněčné kultury.

Křížová rezistence mezi inhibitory neuraminidázy (NA) a inhibitory iontového kanálu M2 (adamantany) nebo mezi inhibitory NA a inhibitory polymerázové kyselý endonukleázy (baloxavir) se neočekává, protože tyto třídy léků cílí na různé virové proteiny. Virus však může nést více záměn, z nichž každá způsobuje rezistenci k jiné třídě inhibitorů a dohromady mohou způsobovat rezistenci k více třídám. Klinický význam fenotypového hodnocení zkřížené rezistence nebyl stanoven a může být závislý na kmeni.

Imunitní reakce

Nebyla provedena žádná studie interakce vakcíny proti chřipce a peramiviru.

13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

13.1 Karcinogeneze, mutogeneze, poškození plodnosti

Karcinogeneze

Studie karcinogenity při intravenózním podání peramiviru nebyly provedeny. Ve studii perorální karcinogenity na potkanech Sprague-Dawley však nebyly pozorovány žádné novotvary související s léčivem při expozici 0,2- až 0,5násobku expozice u lidí při klinicky doporučené dávce 600 mg/den.

Mutogeneze

Peramivir nebyl mutagenní ani klastogenní v řadě testů in vitro a in vivo, včetně Amesova testu reverzních bakteriálních mutací, testu chromozomálních aberací na vaječnících čínskému křečka a micronucleus testu na myších in vivo při intravenózním podání.

Porucha plodnosti

Peramivir neměl žádný vliv na páření nebo plodnost u potkanů až do dávky 600 mg/kg/den, při které byla expozice přibližně 8krát vyšší než u lidí při klinicky doporučené dávce.

13.2 Toxikologie a/nebo farmakologie zvířat

Peramivir způsobil u králíků renální tubulární nekrózu a poruchu funkce ledvin. Toxicita zahrnovala dilataci a nekrózu tubulů s bílkovinnými odlitky v kortikálních oblastech, dilatované tubuly s mineralizací v oblastech kortikomedulárního spojení a multifokální regeneraci tubulů. Zdá se, že králík je citlivým druhem pro renální toxicitu peramiviru, která byla zaznamenána při expozicích přibližně 2-4krát vyšších než u lidí při klinicky doporučené dávce.

14 KLINICKÉ STUDIE

14.1 Akutní chřipka bez komplikací u dospělých

Studie 621 byla randomizovaná, multicentrická, zaslepená studie provedená v Japonsku, která hodnotila jednorázové intravenózní podání přípravku RAPIVAB 300 mg, RAPIVAB 600 mg nebo placebo podávaného po dobu 30 minut u osob ve věku 20 až 65 let s akutní chřipkou bez komplikací. Subjekty byly způsobilé, pokud měly horečku $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (měřenou v podpaží) a pozitivní rychlý antigenní test na chřipkový virus, doprovázený alespoň dvěma příznaky (kašel, nazální příznaky, bolest v krku, myalgie, zimnice/pot, malátnost, únava nebo bolest hlavy). Všichni zařazení účastníci navíc mohli užívat léky snižující horečku.

Léčba v rámci studie byla zahájena do 48 hodin od nástupu příznaků. Účastníci studie měli dvakrát denně sami hodnotit své příznaky chřipky jako „žádné“, „mírné“, „středně těžké“ nebo „těžké“. Primární cílový ukazatel, doba do zmírnění příznaků, byl definován jako počet hodin od zahájení léčby studovaným lékem do začátku 24hodinového období, kdy všech 7 příznaků chřipky (kašel, bolest v krku, ucpaný nos, bolest hlavy, horečka, myalgie a únava) buď chybělo, nebo bylo přítomno v míře ne vyšší než mírné po dobu nejméně 21,5 hodiny.

Celková populace s potvrzenou diagnózou chřipky, které byl podáván studovaný lék, čítala 297 osob. Z 98 subjektů zařazených do skupiny s dávkou 600 mg přípravku RAPIVAB byl průměrný věk 34 let; 55 % tvořili muži; 34 % byli kuřáci; 99 % bylo infikováno virem chřipky typu A 1 % virem chřipky typu B. Většina subjektů (53 %) měla v době prezentace chřipkové onemocnění trvající < 24 hodin.

Celkově došlo u osob, které dostávaly přípravek RAPIVAB 600 mg, ke zmírnění kombinovaných příznaků chřipky v průměru o 21 hodin dříve než u osob, které dostávaly placebo. Medián doby do dosažení

normální teploty ($<37^{\circ}\text{C}$) byl ve skupině užívající 600 mg přibližně o 12 hodin kratší než u placeba.

Ke stanovení účinnosti přípravku RAPIVAB u tohoto typu chřipky nebyl zařazen dostatečný počet subjektů infikovaných virem chřipky typu B.

14.2 Akutní chřipka bez komplikací u dětí

Studie 305 byla randomizovaná, multicentrická, nezaslepená, aktivně kontrolovaná studie, jejímž cílem bylo zhodnotit bezpečnost, farmakokinetiku a účinnost jedné intravenózní dávky přípravku RAPIVAB podávané po dobu minimálně 15 minut u osob ve věku 6 měsíců až 17 let s akutní chřipkou bez komplikací, které měly horečku $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (orální) s alespoň jedním respiračním příznakem (kašel nebo rýma) nebo pozitivní rychlý test na chřipkový antigen. Léčba v rámci studie byla zahájena do 48 hodin od nástupu příznaků. Subjekty byly randomizovány k podávání přípravku RAPIVAB 600 mg (ve věku 13 až 17 let), přípravku RAPIVAB 12 mg/kg až do maximální dávky 600 mg (ve věku 6 měsíců až 12 let) nebo perorálního oseltamiviru užívaného dvakrát denně po dobu 5 dnů. Všichni zařazení účastníci navíc mohli užívat léky snižující horečku.

Celková populace s potvrzenou diagnózou chřipky, které byl podáván studijní lék, čítala 97 osob. U 81 osob léčených přípravkem RAPIVAB byl medián věku 7,5 roku, 52 % tvořili chlapci, 60 % bylo infikováno virem chřipky typu A, 33 % virem chřipky typu B a 6 % bylo současně infikováno virem chřipky typu A B.

Primárním cílovým ukazatelem byla bezpečnost peramiviru ve srovnání s oseltamivirem měřená na základě nežádoucích účinků, laboratorních analýz, životních funkcí a fyzikálních vyšetření. Sekundární koncové ukazatele zahrnovaly výsledky účinnosti, jako je doba do vymizení příznaků chřipky a doba do vymizení horečky; studie však nebyla dostatečně silná, aby zjistila statisticky významné rozdíly v těchto sekundárních koncových ukazatelích. U dětí, které dostávaly RAPIVAB, byl medián doby do zmírnění kombinovaných příznaků chřipky 79 hodin (mezikvartilové rozpětí: 31 až 126 hodin) ve srovnání se 100 hodinami (mezikvartilové rozpětí: 57 až 145 hodin) u osob, které dostávaly oseltamivir. Medián doby do dosažení normální teploty ($<37^{\circ}\text{C}$) byl 40 hodin (mezikvartilové rozpětí: 21 až 68 hodin) a 35 hodin (mezikvartilové rozpětí: 16 až 42 hodin) u osob, které dostávaly přípravek RAPIVAB, resp. oseltamivir [viz bod Použití u specifických skupin populace (8.4)].

14.3 Chřipka se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci

Účinnost přípravku RAPIVAB nebylo možné hodnotit u pacientů s chřipkou se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci [viz Indikace a použití (1)].

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie (studie 301) byla provedena u 398 osob s chřipkou se závažným průběhem vyžadující hospitalizaci. Subjekty byly randomizovány k podávání přípravku RAPIVAB 600 mg denně po dobu 5 dnů plus standardní léčba versus standardní léčba plus placebo do 72 hodin od začátku příznaků. Primárním cílovým ukazatelem byla doba do vymizení klinických příznaků definovaná jako doba v hodinách od zahájení léčby do vymizení alespoň 4 z 5 příznaků (teplota, saturace kyslíkem, dechová frekvence, srdeční frekvence nebo systolický krevní tlak), která trvala alespoň 24 hodin. Přípravek RAPIVAB plus standardní léčba nezlepšily medián doby do klinického řešení ve srovnání se samotnou standardní léčbou.

16 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ/UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

Přípravek RAPIVAB v injekci je čirý, bezbarvý, sterilní, izotonický roztok. Každá jednorázová injekční lahvička obsahuje 200 mg peramiviru ve 20 ml (10 mg/ml) v injekční lahvičce z bezbarvého skla (NDC č. 72769-181-01). Přípravek RAPIVAB v injekci se dodává v krabičkách obsahujících 3 injekční lahvičky na jedno použití (NDC č. 72769-181-03).

Injekční lahvičky přípravku RAPIVAB uchovávejte v původních krabičkách při teplotě 20°C až 25°C (68°F až 77°F). Přepravování je povoleno při teplotách od 15°C do 30°C (59°F až 86°F).

Nepoužívejte, pokud je těsnění nad otvorem lahvičky porušené nebo chybí.

17 INFORMACE O PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

Informujte pacienty o následujících skutečnostech:

- Při použití přípravku RAPIVAB existuje riziko závažných alergických reakcí (včetně anafylaxe) nebo závažných kožních reakcí. Doporučte pacientům, aby v případě výskytu alergické reakce nebo podezření na ni okamžitě vyhledali lékařskou pomoc *[viz Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)]*.
- U pacientů s chřipkou existuje riziko neuropsychiatrických příhod. Pacienti by měli kontaktovat svého lékaře, pokud se u nich po podání přípravku RAPIVAB objeví známky abnormálního chování *[viz Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)]*.

Přípravek RAPIVAB je registrovaná ochranná známka společnosti BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

Vyrobeno pro a distribuováno společností:

BioCryst Pharmaceuticals, Inc.
Durham, NC 27703

RAP:9PI